

Aus der Kinderklinik und -Poliklinik der Freien Universität
Berlin (Kaiserin Auguste Victoria Haus)
Direktor: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

Untersuchungen über die freien Fettsäuren im Blut bei Kindern

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hanns Schellhas
aus Gotha/Thür.

1964

Aus der Kinderklinik und -Poliklinik der Freien Universität
Berlin (Kaiserin Auguste Victoria Haus)
Direktor: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE FREIEN
FETTSÄUREN IM BLUT BEI KINDERN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hanns Schellhas

aus Gotha/Thür.

Dekan: Professor Dr.med. Hugo Gasteiger

Referent: Professor Dr.med. Egon Werner

Korreferent: Professor Dr.med., Dr.rer.nat. Ernst Schütte

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

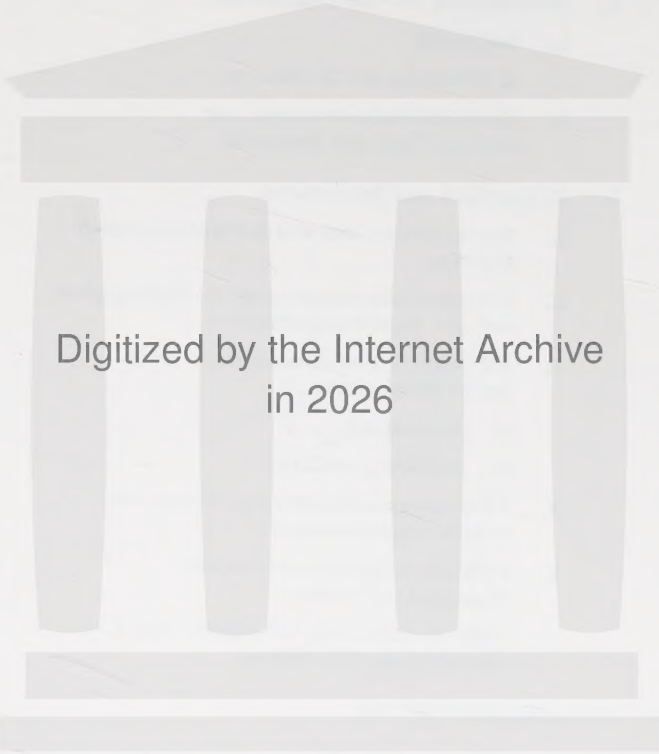
Promoviert am: 12.2.1964

MEINER MUTTER IN DANKBARKEIT !



D i s p o s i t i o n
=====

	Seite
I. EINLEITUNG	7
II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	11
A. Bestimmung der FFS im Serum	11
1. Methodik	11
2. Aufstellung der Eichkurve	13
3. Kontrolluntersuchungen zur Überprüfung der Methodik	15
B. Ergebnisse und Diskussion	16
1. Normalwerte bei stoffwechselgesunden Kindern	16
2. FFS-Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme	17
3. FFS-Serumkonzentration bei Stoff- wechselstörungen	18
a) Adipositas	18
b) Diabetes mellitus	18
4. FFS-Serumkonzentration bei akuten Ernährungsstörungen	19
5. FFS-Serumkonzentration bei Hepatitis epidemica	21
6. FFS-Bestimmung bei Mutter und Kind während der Entbindung	26
III. ZUSAMMENFASSUNG	33



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

=====

Das Vorkommen freier Fettsäuren im Blutplasma wurde 1924 von SZENT-GYÖRGYI und TOMINAGA beschrieben (58). Sie konnten nachweisen, daß der Plasmagehalt der freien Fettsäuren etwa 0,5 % der Gesamtblutlipide beträgt und diese im eigentlichen Sinne nicht "frei" vorkommen, sondern an andere, nichtlipide Blutbestandteile gebunden sind. 1947 wies DAVIS (13) freie Fettsäuren in Serumproteinen nach und wenig später, als man erkannt hatte, daß diese Fettsäuren im Blut fast vollständig an Proteine gebunden sind, wurde vorgeschlagen, sie nicht als "freie", sondern besser als "unveresterte" oder "nichtveresterte" Fettsäuren zu bezeichnen (29). Auf Empfehlung der Kommission für klinische Chemie in der Deutschen Gesellschaft für Physiologische Chemie ist nunmehr wiederum die Bezeichnung "freie Fettsäuren" (FFS) eingeführt worden (34).

Die Stoffwechselbedeutung der Plasma-FFS blieb so lange unbeachtet, bis Untersuchungen des Fettstoffwechsels zeigten, daß die FFS eine wichtige Rolle beim Fettumsatz spielen und die Konzentration der FFS im Plasma durch zahlreiche exogene und endogene Faktoren beeinflußt wird (28, 32, 35, 43, 52). DOLE (14) sowie GORDON und CHERKES (29) wiesen 1956 unabhängig voneinander darauf hin, daß der FFS-Gehalt im Plasma auf den jeweiligen Ernährungszustand reagiert und auch hormonellen Einflüssen unterliegt. Den Transport des Fettes zur Oxydation im Gewebe sahen sie als Hauptaufgabe der Plasma-FFS an. Im Nüchternzustand sind die Plasma-FFS erhöht, und nach der Nahrungsaufnahme sinkt ihre Konzentration innerhalb von 1 - 2 Stunden auf ein Minimum ab, um dann wieder anzusteigen. Hunger bedingt eine langsame, ständige Zunahme der Plasma-FFS (14, 30). Nach Untersuchungen am Menschen, durchgeführt von DOLE (14), GORDON (29, 30) und GOODMAN (25), bewirken Glukose-, Insulin- und Glukagonzufuhr eine besonders charak-

teristische Abnahme der Plasma-FFS, Adrenalingabe dagegen einen ebenso deutlichen Anstieg. Diese Ergebnisse wurden vielfach bestätigt (18, 48, 49, 57).

Bei experimentellen Untersuchungen am epididymalen Rattenfettgewebe in vitro konnten GORDON und CHERKES (31) nachweisen, daß die Plasma-FFS aus dem Fettgewebe stammen. Die Geschwindigkeit der Freisetzung wurde bedeutend erhöht durch Hungern der Versuchstiere vor dem Töten oder durch Gabe von Adrenalin an das Inkubationsmedium. Sie wurde herabgesetzt durch Hinzufügen von Glukose und Insulin zur Lösung oder durch Verfütterung von Kohlenhydraten an die Ratte.

BALLY und Mitarbeiter (2) haben in vitro die Wirkung von Glukose und Insulin auf die Aufnahme von unveresterter markierter Palmitinsäure ins epididymale Speicherfettgewebe der Ratte untersucht. Sie fanden, daß schon geringe Glukosekonzentrationen in der Lösung zu einer erheblichen Steigerung der FFS-Veresterung führen. Mit wachsender Konzentration flacht sich die Veresterungskurve ab. Bei 180 mg% Glukose kommt es schließlich zu einer Plateaubildung der Kurve. Die Beteiligung der FFS-Karboxylgruppe an der CO_2 -Bildung vermindert sich mit zunehmender Glukosekonzentration. Glukose scheint also einerseits die FFS-Oxydation herabzusetzen und andererseits die Veresterung zu fördern. Auch Insulin senkt die Oxydation des Palmitinsäure- C_1 zu CO_2 . Es hat aber ohne Glukose nur geringen Einfluß auf die Veresterung der FFS, unterstützt jedoch die diesbezügliche Glukosewirkung, wie Versuche am Fettgewebe eines pankreatektomierten Tieres zeigten.

Durch die Studien von GORDON und BALLY am isolierten Rattenfettgewebe wurden die Befunde am Menschen bestätigt. Kohlenhydratstoffwechsel und FFS scheinen demnach eng miteinander verbunden zu sein. Jene Faktoren, die den Kohlenhydratstoffwechsel steigern, reduzieren den FFS-Spiegel im Blut und umgekehrt. Adrenalin und Noradrenalin akti-

vieren das lipolytische Fermentsystem und dadurch die Freisetzung von FFS aus den Fettdepots. Insulin dagegen hemmt die Freisetzung, ohne jedoch den Einbau wesentlich zu fördern.

Eine große Bedeutung für die Beurteilung der FFS-Funktion im Stoffwechsel des menschlichen und tierischen Organismus kommt den Untersuchungen über arteriovenöse FFS-Konzentrationsunterschiede in den Gefäßen verschiedener Organe (Herz, Leber, Lunge u. a.) bei Menschen und Tieren zu. Die Versuchspersonen und Tiere waren nüchtern und stoffwechselgesund. Der mittlere arterielle FFS-Gehalt betrug beim Menschen 0,820 mval/l (ANFINSEN 1). Übereinstimmend ergab sich bei den Bestimmungen am Herzen und an der Leber eine deutliche arteriovenöse Differenz, die am Herzen 0,280 mval/l, an der Leber 0,230 mval/l ausmachte. Beim Durchfluß durch die Organe wurden dem arteriellen Blut offensichtlich FFS entzogen. Ein umgekehrtes Verhältnis ergab sich bei Messungen der arteriovenösen Differenz in den Gefäßen, die vor allem das subcutane Fettgewebe der Hüfte durchlaufen. Hier fand ANFINSEN eine große negative A.-V.-Differenz. Der mittlere FFS-Wert in der Vene betrug 1,390 mval/l, die durchschnittliche A.-V.-Differenz minus 0,570 mval/l. Demnach gibt das Fettgewebe FFS an das Blut ab, und von anderen Geweben oder Organen können die FFS aufgenommen werden. Diese Überlegungen decken sich mit den Versuchsergebnissen von GORDON und CHERKES (31) am isolierten Rattenfettgewebe und von ROHEIM und SPITZER an Hunden (44). Die letztgenannten Autoren fanden bei ihren Versuchstieren eine höhere FFS-Konzentration im Femoralvenenblut als im Femoralarterienblut. Sie deuteten dies als ein Zeichen der Freisetzung von Lipoiden im Fettgewebe der unteren Extremitäten. Andererseits enthielt die V. portae mehr FFS als die V. hepatica, so daß man zu Recht vermutete, daß die Leber FFS aus dem Blut aufnimmt und die FFS eine Transportform des Fettes darstellen.

Der Nachweis, daß die Plasma-FFS ein wichtiges und sofortiges Substrat für die Oxydation sind, wurde durch Isotopen-Untersuchungen bei Ratten

(6, 37, 40), Hunden (21, 33) und beim Menschen (22, 25, 36) erbracht. Hier sollen nur die Versuche am Menschen erörtert werden. Es wurde an Albumin gebundene, C^{14} markierte Fettsäure i. v. injiziert. Bei zahlreichen Blutkontrollen fand man eine Halbwertszeit für die FFS von 2 - 3 Minuten. Nach etwa 25 Minuten ließ sich markiertes CO_2 nachweisen, das aus dem Fettsäurekarboxyl entstand. Das schnelle Erscheinen des Isotopenkohlenstoffatoms in der ausgeatmeten CO_2 beweist, daß die FFS nach ihrem Verschwinden aus dem Plasma oxydativ abgebaut werden. Dieser Prozeß spielt sich intrazellulär ab, da die für die Fettsäureoxydation erforderlichen Fermente in den Mitochondrien lokalisiert sind (25). Die FFS müssen daher trotz ihrer Albuminbindung die Zellulärmembran gut durchdringen können. Wahrscheinlich spielen Rezeptorstellen an den Zellwänden hierbei eine wichtige Rolle. Die Art des FFS-Abstromes aus dem Plasma, der zunächst schnell und dann immer langsamer erfolgt, macht es wahrscheinlich, daß ein Rückfluß der intrazellulär gelegenen Fettsäuren in das Plasma stattfinden kann. Die markierte FFS gelangt also in einen intrazellulären Pool, aus dem eine Rückkehr in das Plasma möglich ist. Die Oxydation innerhalb dieses Pools ergibt einen nachweisbaren Anstieg von radioaktivem CO_2 . Dieser Umsetzungsprozeß von FFS setzt große Energiemengen frei. DOLE (17) vertritt die Ansicht, daß die FFS beim Menschen im Nüchternzustand für mehr als die Hälfte des gesamten Energiebedarfes aufkommen können.

Über die Bindung der FFS im Plasma an Albumin liegen Untersuchungen von GOODMAN und GORDON vor (25). Sie fügten dem Rattenserum markierte Palmitinsäure hinzu und fanden bei papierelektrophoretischer Trennung dieses Rattenserums die Radioaktivität fast ausschließlich an die Albuminfraktion gebunden. Die Natur der Albuminbindung war das Ziel systematischer Untersuchungen von GOODMAN (24). Menschliches Serumalbumin in Phosphatpuffer (pH 7,4) - möglichst vollständig von Fettsäuren befreit - wurde ins Gleichgewicht gebracht mit in Heptan gelösten Fettsäuren. Die nicht an Albumin gebundene Fettsäuremenge konnte aus der restlichen Fettsäurekonzentration in Heptan bestimmt werden.

Die Experimente wurden in einer größeren Versuchsreihe verschiedener Fettsäurekonzentrationen durchgeführt. Dadurch war es möglich, die Anzahl der Bindungsstellen am Albuminmolekül und deren Affinität zu bestimmen. Die Versuchsergebnisse zeigten, daß es drei Arten von Bindungsstellen am Albuminmolekül gibt. Die erste Art besteht aus zwei Stellen, die Fettsäuren außerordentlich fest binden. Die zweite Art enthält fünf Plätze mit geringerer Affinität. Die dritte Art setzt sich schließlich aus ungefähr 20 schwachen Anlagerungsstellen zusammen.

GOODMAN (26) und SHAFRIR (51) untersuchten auch die Bindungsmöglichkeiten von langkettigen Fettsäuren an Serumlipoproteine und Erythrocyten des Menschen. Die Experimente ergaben, daß die Lipoproteine und Erythrocyten nicht mit dem Albumin konkurrieren können, solange das molare Verhältnis von Fettsäuren zu Albumin kleiner als 2 ist. Mit dem Ansteigen des molaren Verhältnisses werden jedoch relativ mehr FFS an Lipoproteine und Erythrocyten gekoppelt. Auch beim nephrotischen Syndrom, bei dem die Albuminkonzentration stark erniedrigt, die Lipoproteinkonzentration dagegen erhöht ist, findet man einen größeren Teil der FFS an die Lipoproteine gebunden.

II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

=====

A. Bestimmung der FFS im Serum

1. Methodik

Die Bestimmung der FFS im Serum erfolgte nach der Methode von DOLE (14), die wir jedoch geringfügig abänderten. Nach DOLE wird in einem Zylinderglas mit Schliffstopfen (20 - 25 ml) 1,0 ml Serum mit 5,0 ml Extraktionslösung (40 Teile Isopropylalkohol, 10 Teile Heptan und 1 Teil n/l Schwefelsäure) versetzt. Durch kräftiges Schütteln erfolgt eine gute Vermischung, das Eiweiß wird durch den Alkohol ausgefällt und

die FFS-Fraktion in Heptan gelöst. Nach längerem Stehen (ca. 10 Minuten) ist der Extraktionsvorgang abgeschlossen. Jetzt werden 2,0 ml Heptan und 3,0 ml Aqua bidest. hinzupipettiert, und es wird abermals geschüttelt. Es bilden sich zwei Phasen; die obere besteht aus dem zugegebenen Heptan. Aus der oberen Phase werden 3,0 ml entnommen und in einem Zentrifugenröhrchen, das 1,0 ml einer 0,01%igen Thymolblaulösung enthält, mit 0,018 n-NaOH von gelb auf grüngelb titriert. In das Titrationsröhrchen wird Stickstoff mittels einer feinen Glaskapillare geleitet, um während der Titration Heptan und Thymolblaulösung in Mischung zu halten und CO₂ zu vertreiben. Der Farbumschlag wird nach kurzem Unterbrechen des Gasstromes festgestellt.

Die Titrationslösung wird folgendermaßen hergestellt:

100 mg Thymolblau werden unter Erwärmen in 90 ml Äthanol (96 %) und 10 ml Aqua bidest. gelöst. Man erhält so eine 0,1%ige Stammlösung. Aus dieser kann durch Verdünnung (1 : 10) mit redestilliertem Äthanol die Titrationslösung täglich frisch hergestellt werden.

Folgende Abweichungen von der Originalmethode haben wir vorgenommen: STUHLFAUTH und ZÖLLNER (57) beschrieben bereits, daß es kaum möglich ist, aus den 3,0 ml Heptan der oberen Phase genau 3,0 ml in das Titrationsröhrchen zu pipettieren. Zu leicht gerät man mit der Pipette in die untere Schicht, die durch ihren Gehalt an n/1 H₂SO₄ das Titrationsergebnis erheblich verfälscht. Dies haben wir dadurch zu verhindern versucht, daß wir zusätzlich 1 ml Heptan dem System hinzufügten. Die obere Phase enthält dann 4,0 ml Heptan, aus denen sich leicht 3,0 ml entnehmen lassen. Es ist jedoch zu beachten, daß bei Aufstellung der Eichkurve auch die Palmitinsäure in 4,0 ml (statt in 3,0 ml) Heptan gelöst wird.

Beim Leerversuch wurde im Gegensatz zu den Angaben von STUHLFAUTH und ZÖLLNER (57) das Serum nicht durch Wasser ersetzt. Die im System vorhandenen 3,0 ml Wasser haben keinen Einfluß auf die Ti-

tration, sondern sollen nur die beiden Phasen gut trennen. Es erübrigt sich also, noch einen weiteren ml Wasser hinzuzufügen. Bei unseren Untersuchungen enthielt die obere Phase auch im Leerversuch 4,0 ml Heptan, von denen 3,0 ml zur Titration abgenommen wurden.

Die einzelnen Serumproben stammten im allgemeinen aus Cubitalvene bzw. Schädeldene (Säugling) und wurden innerhalb von 24 Stunden auf ihren FFS-Gehalt untersucht. Die Blutentnahmen erfolgten frühmorgens nach ca. 14 Std. Nahrungskarenz. Wir machten jeweils Doppelbestimmungen und ermittelten den Durchschnittswert. Bei Abweichungen bezüglich der Blutentnahme wird besonders darauf hingewiesen.

2. Aufstellung der Eichkurve

Palmitinsäure (Merck) wurde zur Herstellung einer Stammlösung von 1,000 mval/l in erwärmtem Äthanol umkristallisiert.

$$1,000 \text{ mval/l} = 25,6 \text{ mg/100 ml Heptan}$$

(Molekulargew. d. Palmitinsäure = 256,43)

Zur Aufstellung der Eichkurve wurde eine Verdünnungsreihe dieser Stammlösung mit Heptan hergestellt.

Beispiel:

Je 1,0 ml Palmitinsäure verschiedener Konzentration in Heptan und 5,0 ml Extraktionslösung werden durch kräftiges Schütteln gut gemischt. Anschließend werden 3,0 ml Aqua bidest. und 2,0 ml Heptan hinzugefügt. Nach erneutem Schütteln werden der oberen Phase 3,0 ml entnommen und mit 0,018 n-NaOH titriert. Die erhaltenen Titrationswerte, vermindert um den Leerwert, bilden die einzelnen Punkte der Eichkurve.

An der benutzten 0,2 ml-Bürette konnte 0,001 ml als kleinste Einheit abgelesen werden. Der Alkaliverbrauch betrug im Leerversuch 0,010 ml.

Tabelle 1: Titrierte Eichwerte an verschiedenen Tagen

Vorgelegte Palmi- tinsäurekonzentration in mval/l	Verbrauch an 0,018 n-NaOH in ml			Verbrauch		
	1. Arbeitstag			2. Arbeitstag		
Leerwert	0,011	0,010	0,010	0,010	0,010	0,010
0,100	0,014	0,013	0,014	0,014	0,014	0,013
0,300	0,021	0,021	0,022	0,023	0,022	0,022
0,500	0,029	0,030	0,029	0,029	0,029	0,028
0,700	0,037	0,037	0,038	0,039	0,038	0,038
1,000	0,048	0,048	0,047	0,047	0,047	0,048

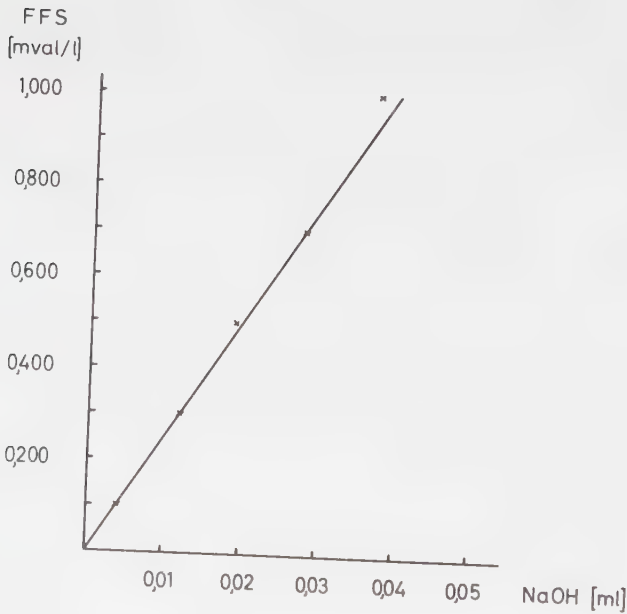


Abb. 1: Eichkurve

Aus der Kurve (Abb. 1) ergibt sich, daß 0,001 ml verbrauchter NaOH etwa 0,025 mval/l Palmitinsäure entspricht. Der FFS-Serumspiegel (als Palmitinsäure) kann aus der Eichkurve direkt abgelesen oder nach folgender Formel berechnet werden:

$$\text{(Titration des Serumextraktes - Titration des } \\ \text{Leerversuches) } \cdot 25 = \text{FFS in mval/l}$$

Das Einsetzen des Molekulargewichtes der Palmitinsäure bringt einen Ungenauigkeitsfaktor in die Berechnung, weil die FFS-Fraktion neben Palmitinsäure auch noch andere Fettsäuren, hauptsächlich Ölsäure, Stearinsäure und Linolsäure enthält (47, 48).

3. Kontrolluntersuchungen zur Überprüfung der Methodik

Zur Prüfung der Genauigkeit unserer Methode wurden 0,5 ml des gleichen Serums, dessen FFS-Gehalt vorher bestimmt war, mit 0,5 ml einer bekannten Palmitinsäurelösung von jeweils verschiedener Konzentration versetzt. Ein Beispiel sei hier angeführt:

1,0 ml Serum		=	0,600 mval/l FFS
0,5 ml	" + 0,5 ml 0,100 mval/l Palmi-	=	0,350 mval/l FFS
0,5 ml	" + 0,5 ml 0,300 mval/l ^{tinsäure} "	=	0,475 mval/l FFS
0,5 ml	" + 0,5 ml 0,500 mval/l "	=	0,575 mval/l FFS

Aus unseren Kontrollen ergibt sich, daß die mittlere FFS-Abweichung im physiologischen Bereich ungefähr 0,025 mval/l beträgt. Das sind $\pm 3,6\%$, wenn man 0,700 mval/l als Normalwert zugrunde legt. Dieses Ergebnis wurde auch bei Untersuchungsreihen mit dem gleichen Serum oder mit der gleichen Palmitinsäurekonzentration gefunden.

Durch längeres Stehen im Kühlschrank (+4°C) oder in der Gefriertruhe (-20°C) steigen die FFS-Werte unterschiedlich an. Die Erhöhung scheint bei niedrigeren FFS-Spiegeln besonders deutlich zu sein (Tab. 2). Wahrscheinlich werden während des Stehens, beim Einfrieren oder Auftauen veresterte Fettsäuren enzymatisch freigesetzt.

Tabelle 2: FFS-Anstieg nach Aufbewahrung im Kühlschrankschrank und in der Gefriertruhe

FFS - Konzentration (mval/l) im Serum nach d. Blutentnahme	bei d. Kontroll- bestimmung	Zeitdifferenz zwischen beiden Bestimmungen
0,325	0,400	3 Tage (Kühlschrank)
0,350	0,500	7 " "
0,375	0,525	4 " "
0,400	0,425	7 " "
0,400	0,675	7 " "
0,400	0,450	4 " "
0,425	0,475	3 " "
0,550	0,700	4 " "
1,050	1,100	4 " "
1,400	1,450	4 " "
0,350	0,725	4 Wochen (Gefriertruhe)
0,450	0,650	4 " "
0,475	0,700	4 " "
0,500	0,700	4 " "
1,250	1,325	4 " "

B. Ergebnisse und Diskussion

1. Normalwerte bei stoffwechselgesunden Kindern

Da Untersuchungen über den FFS-Gehalt im Blut gesunder Kinder zu Beginn unserer Arbeit noch nicht vorlagen, bestimmten wir bei 59 stoffwechselgesunden Kindern die FFS-Konzentration im Serum. Die gefunde-

nen Werte schwankten unabhängig von Alter und Geschlecht zwischen 0,500 und 0,800 mval/l und entsprachen damit den Ergebnissen, die von DOLE (14) auch bei Erwachsenen beschrieben wurden. Die Vermutung, daß der FFS-Gehalt im Serum bei Kindern höher liegt, hat sich nicht bestätigt. Ausgelöst wurde die Vermutung durch Untersuchungen über eine Beeinflussung der FFS-Konzentration durch das somatotrope Hormon des HVL. STH bewirkt einen Anstieg der FFS im Serum (27,41,62). Es muß aber angenommen werden, daß dieser Effekt nur bei plötzlich ausgelöster vermehrter Hormonausschüttung oder bei STH-Zufuhr eintritt. Bei physiologischer Hormonproduktion während der Wachstumsphase scheint dagegen der Fettumsatz mit sekundärer FFS-Erhöhung nicht beeinflußt zu werden.

2. FFS-Serumkonzentration in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme

Den Anstieg der Serum-FFS im Hungerzustand und den Abfall nach Nahrungsaufnahme kontrollierten wir bei 4 Kindern (3 Säuglinge und 1 Schulkind). Die Ergebnisse sind zusammengefaßt in Tabelle 3.

Tabelle 3: Konzentrationsänderung der FFS bei Nahrungsaufnahme

Name	Alter (Jahre)	FFS - nüch- tern	Konzentration (mval/l)				Art und Menge der Nahrung
			1/2 Std.	1 Std.	3 Std.	nach Nahrungsaufnahme	
1. U. W.	4/12	0,475	0,425	0,350	0,425		160 g 2/3-Milch
2. G. B.	4/12	0,550	0,500	0,325	0,450		120 g 2/3-Milch
3. E. V.	11/12	0,600	0,425	0,350	0,425		200 g Milch- zucker-Fett- Milch(Sonde)
4. R. St.	10 5/12	0,575	0,500	0,425	0,500		2 Würstchen, 1 Tasse Milchkaffee

Aus den einzelnen Werten ersieht man, daß der FFS-Gehalt schon 1/2 Stunde nach der Mahlzeit vermindert ist, innerhalb von 1 - 2 Stunden auf ein Minimum absinkt, dann langsam ansteigt, nach 3 Stunden aber den Ausgangswert noch nicht wieder erreicht hat.

Außer diesen Bestimmungen bei gesunden Kindern untersuchten wir den FFS-Serumgehalt von 59 Kindern mit verschiedenen Erkrankungen, die einen Einfluß auf den Fettstoffwechsel vermuten ließen.

3. FFS-Serumkonzentration bei Stoffwechselstörungen

a) Adipositas

Bei 13 adipösen Kindern fanden wir einen FFS-Gehalt im Serum zwischen 0,800 und 1,450 mval/l, im Mittel 0,950 mval/l. Der höchste Wert stammte von einem 10-jährigen Knaben mit einem Übergewicht von 24 kg, bezogen auf die Körpergröße. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen von SCHRADE und Mitarb. (46), die bei Adipositas eine Erniedrigung der FFS feststellten. Sie entsprechen aber denen von DOLE (14), der ebenfalls eine Erhöhung der FFS im Serum bei adipösen Patienten beobachtete.

b) Diabetes mellitus

Auch bei diabeteskranken Kindern stimmen unsere Untersuchungsergebnisse mit Angaben in der Literatur überein (10, 15, 16, 48, 57). Acht Krankheitsfälle wurden untersucht, und zwar im Nüchternzustand und vor der morgendlichen Insulingabe. Drei hatten bei über 280 mg% Blutzucker eine FFS-Konzentration um 1,250 mval/l. Drei weitere Kinder mit erhöhtem (250 mg% und mehr) und eins mit physiologischem Blutzuckerspiegel zeigten dagegen normale FFS-Werte (0,500 - 0,800 mval/l).

Bei einem älteren Knaben kam es zur insulinbedingten Hypoglykämie mit 69 mg%. Die FFS betrugen in diesem Fall nur 0,350 mval/l, wahrscheinlich infolge der verstärkten Insulinwirkung. Die unterschiedlichen Ergeb-

nisse scheinen sowohl durch die Einstellung als auch durch den Schweregrad des Krankheitsbildes bedingt zu sein.

Schon DOLE (14) hatte ein Absinken der FFS nach Insulingabe beobachtet. Dieser Effekt ist vermutlich die Sekundärfolge einer insulinbedingten vermehrten Glukoseoxydation. Auf die engen, reziproken Abhängigkeitsverhältnisse zwischen Glukose- und FFS-Stoffwechsel haben wir schon eingangs hingewiesen. Von BUTTERFIELD und SCHLESS (10) wird die FFS-Vermehrung beim Diabetes mellitus auch auf eine primär gestörte Gewebsaufnahme zurückgeführt, die ebenfalls durch Insulin korrigierbar sein soll.

4. FFS-Serumkonzentration bei akuten Ernährungsstörungen

Abweichende FFS-Konzentrationen stellten wir bei der akuten Ernährungsstörung, der Dyspepsie, fest. Bereits die ersten beiden kontrollierten Blutproben von dyspeptischen Kindern ergaben mit 1,200 und 1,750 mval/l auffällig erhöhte Werte. Später sahen wir auch niedrigere. Von den insgesamt untersuchten 14 verschiedenen Serumproben enthielt ein Teil (5 Proben) 0,800 mval/l bis 1,000 mval/l, der andere (7 Proben) über 1,000 mval/l FFS (meistens um 1,500 mval/l). Nur zwei Ergebnisse lagen mit 0,500 bzw. 0,675 mval/l im Normalbereich.

Der Maximalwert betrug 2,600 mval/l, sank aber innerhalb von vier Tagen auf 0,475 mval/l ab. Der gleiche Verlauf wurde in einigen anderen Untersuchungsfällen bemerkt. Als Ursache der FFS-Erhöhung bei Dyspepsie ist in erster Linie an einen Hungereffekt zu denken. Dyspeptische Kinder nehmen nicht nur infolge der durchfälligen Stühle an Gewicht ab, sondern werden während der ersten Behandlungstage auch kalorienarm ernährt, so daß sie von ihrem Fettreservoir zehren müssen. Eigene Untersuchungsergebnisse bei akuter Hepatitis und ein Hinweis von BETKE (4) sprechen jedoch noch für eine andere Möglichkeit. BETKE vermutet, daß bei chronischen Ernährungsstörungen im Säuglingsal-

ter nicht nur die enterale Fettresorption, sondern auch der Lipidstoffwechsel in der Leber gestört ist (verminderte Cholesterinbildung und Fettoxydation). Da wir selbst erhöhte FFS-Spiegel bei zwei dystrophen Kleinkindern und bei einer Arzneimittelvergiftung beobachteten,

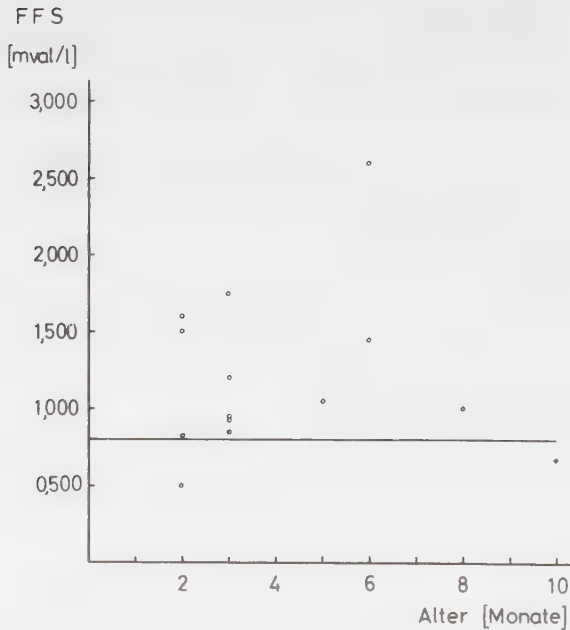


Abb. 2: FFS-Konzentration im Serum bei Dyspepsie

scheint die Leber doch eine wesentliche Rolle bei der Erhöhung der FFS zu spielen. (Bei hochgradigen Dyspepsien entdeckt der Pathologe gelegentlich schwere toxische Leberverfettungen!). Wahrscheinlich wird die Organzelle durch Toxine und Eiweißmangel geschädigt und ihre

Stoffwechseltätigkeit auf diese Weise vorübergehend herabgesetzt. Die FFS können unter solchen Umständen weder von der Leberzelle aufgenommen noch oxydiert werden und kreisen vermehrt im Blut.

5. FFS-Serumkonzentration bei Hepatitis epidemica

Die zahlreichen Hinweise auf eine Beteiligung der Leber an der Regulation des FFS-Gehaltes im Serum veranlaßten uns, auch bei einer akuten Lebererkrankung, der Hepatitis epidemica, den FFS-Spiegel zu bestimmen. Im Rahmen unserer einleitenden Untersuchungen bei gesunden Kindern und zunächst unwillkürlichen Kontrollen bei verschiedenartigen Erkrankungen war uns bereits aufgefallen, daß das Serum eines akut hepatitiskranken Knaben mit 2,100 mval/l eine FFS-Konzentration aufwies, wie wir sie zuvor noch nicht festgestellt hatten. Nach drei Tagen war dieser Wert auf 1,200 mval/l abgesunken, nach weiteren sechs Tagen lag er im Normalbereich. Andere akute Hepatitisfälle zeigten später genau die gleiche Verlaufskurve bezüglich des FFS-Spiegels im Serum. Einen erneuten Anstieg mit anschließendem Abfall konnten wir auch bei einigen Rezidivfällen beobachten. Das gesamte Untersuchungsmaterial ist in Tabelle 4 zusammengefaßt. Zwei charakteristische Verlaufsformen (Fall 17 und 18) sind graphisch dargestellt.

Während unserer Untersuchungen studierten wir in der Literatur verschiedene Mitteilungen, die auf die engen Beziehungen zwischen Leberstoffwechsel und FFS-Serumspiegel hinweisen:

SELDEN und WESTPHAL (50) sowie SPITZER und MILLER (54) stellten fest, daß das Serum von Ratten und Hunden, die mit Tetrachlorkohlenstoff behandelt wurden, bedeutend mehr FFS enthält als das von normalen Tieren.

MORRIS und FRENCH (40) fanden, daß die isolierte Rattenleber imstande ist, markierte Chylomikronen abzubauen und zu oxydieren.

Als sehr aufschlußreich erwiesen sich die FFS-Bestimmungen in Serumproben aus *V. portae* und *V. hepatica*, die von verschiedenen Autoren bei Hunden durchgeführt wurden (20, 38, 44, 53).

Tabelle 4: Konzentrationsänderung der FFS während der Hepatitis

Zum Vergleich werden SGPT- und Bilirubinspiegel mit angegeben.

Pat. Alter (Jahre)	Labor- befunde im Serum	Aufnah- metag	3. Tag	1.Wo.	2.Wo.	3.Wo.	4.Wo.	5.Wo.	6.Wo.
1. M.B. 10 11/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	1,600 310,0 5,00	0,950 2,24	0,500 160,0 1,25			aus äußeren Gründen verlegt		
2. Y.T. 4 1/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	2,100 385,0 2,89		1,125 0,75	0,375 0,48	0,400 0,40			
3. B.M. 8 10/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	1,350 1124,0 10,08		1,050 2,82	0,650	0,825 1,46			
4. D.K. 6 5/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	0,700 140,0 3,59		0,625 230,0 1,07	0,575 80,0 0,67	0,850 28,0 0,69			
5. A.K. 8 10/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	1,625 580,0 6,57		1,050 325,0 7,40	0,650 175,0 2,19	0,825 160,0 2,02	0,575 50,0 1,46		
6. G.K. 1 5/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	2,300 580,0 5,99		0,425 81,0 0,85	0,850 29,0 0,64	0,875 13,0 0,69	0,400 9,0 0,45		
7. C.St. 7 4/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	1,525 270,0 2,90	0,725	0,550 0,77	0,425 0,59				
8. K.Sch. 9 6/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	1,575 482,0 7,90	1,400	0,475 1,84	0,600 0,99	0,450 0,85			
9. P.D. 9 4/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	1,875 909,0 6,68	1,875	0,775 160,0 1,97	0,525 160,0	0,850 1,12			
10. M.Z. 5 6/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	2,450 245,0 3,62	1,100	0,725	0,675 0,72	0,500 0,59			
11. G.F. 7 7/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	1,950 247,0 9,25	1,450 310,0	1,175 11,57	0,825 410,0 10,40	0,575 420,0 8,49	0,500 7,58	0,850	
12. M.Sch. 4 4/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	1,400 429,0 2,53	1,250	0,525	0,500 0,64	1,250 0,59	0,900 13,7 1,54		

Fortsetzung Tabelle 4

Pat. Alter (Jahre)	Labor- befunde im Serum	Aufnah- metag	3. Tag	1. Wo.	2. Wo.	3. Wo.	4. Wo.	5. Wo.	6. Wo.
13. B. K. 4 3/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	2,100 760,0 6,52	1,200		0,425		1,125		1,050 32,0 0,64
14. J. M. 3 9/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	1,500 1475,0 4,36	1,250	0,525 125,0 0,93	0,625 34,0 0,67	0,650 17,8 0,59	0,800 10,0 0,48		
15. W. -R. F. 14 0/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	1,625 450,0 10,19	1,450 260,0	1,125 110,0 2,58	1,200 38,4 1,46	1,325 19,6 1,76	1,300 58,0 0,80	1,125 120,0 1,12	1,150 104,0 1,25
16. H. K. 6 9/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	2,150 1174,0 10,16	1,650 426,0 9,53	1,175 175,0 3,11	0,750 80,0 1,28	0,600 40,0 1,07	1,275 33,0 0,80	0,875 35,0 0,77	
17. I. K. 8 3/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	2,400 660,0 4,47	1,200 490,0 5,14	0,750 225,0 1,97	0,700 40,0 0,91	0,750 22,2 0,88	0,725 20,0 0,72	0,775 20,0 0,53	
18. R. L. 10 1/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	2,150 650,0 5,30	1,550 180,0 1,28	0,800 54,0 0,99	0,550 65,0 0,83	1,600 96,0 1,04	1,050 132,0 0,96	0,800 56,0 0,72	
19. B. D. 6 4/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	2,650 727,0 5,77	0,350	0,250	1,600	1,475 213,5 0,91		1,275 1,25	

Rezidiv nach 5 Monaten	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	2,525 130,0 1,07	1,575 245,0	2,825 390,0			aus äußeren Gründen verlegt		
20. P. C. 4 5/12	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	3,400 836,0 4,42	1,850 1,97	0,825 0,93	0,525 0,64				

Rezidiv nach 2 Monaten	FFS (mval/l) SGPT (E) Bil. i. S. (mg%)	1,575 240,0 0,64	1,400 145,0 0,51				aus äußeren Gründen verlegt		

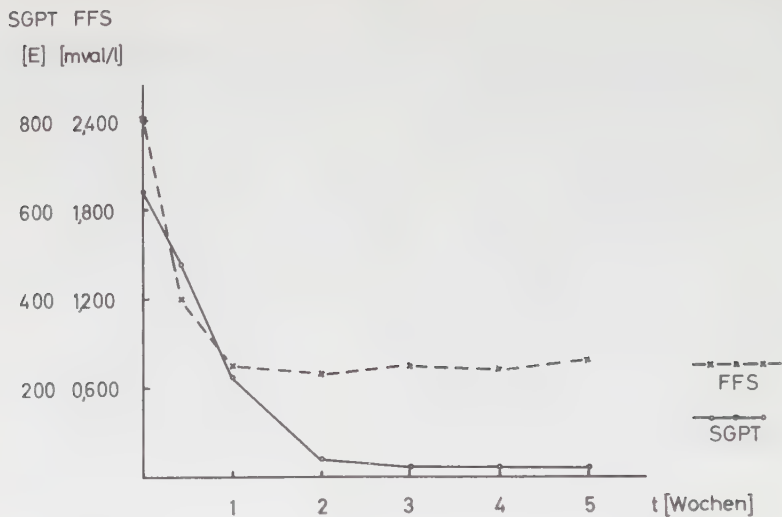


Abb. 3: FFS und SGPT bei abklingendem Verlauf der Hepatitis epidemica

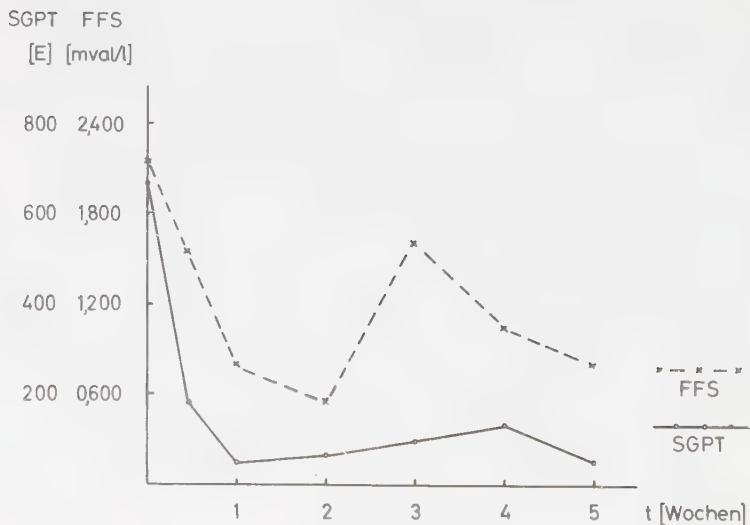


Abb. 4: FFS und SGPT bei Hepatitis epidemica mit rezidivierendem Verlauf

Die auffälligen Konzentrationsunterschiede zeigten, daß die Leber dem Plasma FFS entnimmt, und zwar verhält sich die mengenmäßige FFS-Aufnahme proportional der FFS-Konzentration im durchströmenden Plasma. Bei einem höheren Plasmaspiegel entzieht das Organ mehr FFS als bei einem niedrigeren. Die Leber scheint daher eine homöostatische Rolle im Fettstoffwechsel zu spielen. Sie hat wahrscheinlich die Aufgabe, den FFS-Plasmaspiegel auf einem relativ konstanten Niveau zu halten (20). Diese Vermutung wird bestätigt durch Untersuchungen bei verschiedenen Lebererkrankungen:

STORMONT und Mitarbeiter (55, 56) haben die FFS-Konzentration im Serum bei Patienten mit Cirrhose und akutem Leberversagen bestimmt. Sie fanden deutlich erhöhte Werte, besonders bei Krankheitsbildern mit frischen Parenchymschäden.

WAJCHENBERG und Mitarbeiter (59) kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Als Ursache der FFS-Erhöhung geben sie eine verminderte FFS-Oxydation in der Leber an. Die Möglichkeit einer angestiegenen peripheren FFS-Freisetzung lehnen sie ab, weil die veresterten Fettsäuren (VFS) quantitativ nicht wesentlich differieren zwischen Kontrollpersonen und leberkranken Personen. Andererseits sei bekannt, daß Diabetiker, die zu erhöhten FFS-Spiegeln neigen, auch erhöhte VFS-Werte aufweisen.

Bei fast allen von uns beobachteten Kindern mit Hepatitis epidemica waren zu Beginn der Erkrankung die FFS im Serum deutlich vermehrt. Ihr Abfall ging annähernd parallel mit dem Absinken der Serum-Transaminasen. Den höchsten FFS-Wert fanden wir bei einem 8 Monate alten Säugling mit akuter gelber Leberatrophie, der wenige Tage nach der Blutentnahme ad exitum kam. Die FFS waren hier mit 3,100 mval/l extrem erhöht. Der SGPT-Anstieg auf 122,0 E erschien dagegen nur mäßig. Das Bilirubin im Serum betrug 19,0 mg% und war direkt stark positiv.

Ob auch der FFS-Anstieg bereits vor Auftreten klinischer Erscheinungen erfolgt, wie dies für die Transaminasen bei der akuten Hepatitis zutrifft

und als Test für die Frühdiagnostik ausgenutzt wird (61), können wir nicht beurteilen, da alle von uns untersuchten Kinder bereits klinische Erscheinungen aufwiesen. Die Höhe der FFS-Werte am Aufnahmetag spricht jedoch dafür, daß auch die FFS schon vor Manifestwerden der Erkrankung vermehrt sind und sowohl Transaminasen als auch FFS auf die gleiche Ursache, die Leberschädigung durch das Hepatitisvirus, sehr empfindlich reagieren.

Hauptorgan des Fettstoffwechsels ist die Leber. Ihre intrazellulären, in den Mitochondrien lokalisierten Fermente vermögen die Fettsäuren vollständig oder bis auf Bruchstücke zu oxydieren. Sind es bei der Transaminasenerhöhung die Fermente selbst, die nach Schädigung der Leberzelle ins Plasma übertreten, so haben wir es bei den FFS vermutlich mit der Anhäufung eines Substrates zu tun, dessen Abbaufemente infolge der Leberzellschädigung in ihrer Aktivität gehemmt werden. Ob diese Fermente ebenfalls aus der Zelle austreten oder ein gestörter Zellstoffwechsel die FFS-Oxydation herabsetzt und dadurch die Leber ihrer homöostatischen Funktion beraubt, ist nicht bekannt.

Die oben erwähnten Untersuchungsergebnisse anderer Autoren und die von uns hier beschriebene FFS-Erhöhung bei Dyspepsie, Dystrophie und Arzneimittelvergiftung unterstützen die Hypothese von der verminderten FFS-Oxydation in der geschädigten Leber.

6. FFS-Bestimmung bei Mutter und Kind während der Entbindung.

Nach VAN DUYNE und HAVEL (19) soll eine große Differenz der FFS-Werte im fetalen und mütterlichen Blut bestehen. Die Autoren führen die hohen mütterlichen und niedrigen fetalen Werte auf eine geringe Permeabilität der Plazenta für die an Albumine gebundenen FFS zurück. Sie fanden einen mittleren FFS-Gehalt von 0,270 mval/l in der Umbilicalvene und meinen, daß diese niedrigen fetalen FFS-Konzentrationen denjenigen nach Verabreichen von Glukose oder Insulin im postfetalen Leben ent-

sprechen würden. Wir untersuchten in 34 Fällen den FFS-Spiegel bei Mutter und Kind während der Entbindung. Das mütterliche Blut stammte aus der Cubitalvene, das kindliche aus der Umbilicalvene. Die Untersuchungen erfolgten in der 1. Frauenklinik der FU Berlin. Bei 21 dieser 34 Serumproben lag die FFS-Konzentration im Nabelvenenblut zwischen 0,400 und 0,500 mval/l, in 8 Fällen zwischen 0,500 mval/l und 0,600 mval/l, viermal fanden wir mehr als 0,600 mval/l. Ein Wert war mit 1,075 mval/l besonders stark erhöht. Es handelte sich um ein Kind in Beckenendlage, das während der Geburt verstarb, und bei dem wir sofort nach der Extraktion das Umbilicalvenenblut untersuchten. Nur in einem einzigen Fall wurde mit 0,350 mval/l ein FFS-Spiegel unter 0,400 mval/l festgestellt.

Die mütterlichen FFS-Konzentrationen waren in allen Fällen deutlich höher als in der Nabelvene und lagen zwischen 1,200 mval/l (Minimum) und 2,100 mval/l (Maximum), mit einem Häufigkeitsgipfel um 1,500 mval/l. Ein Zusammenhang zwischen dem individuellen FFS-Spiegel bei Mutter und Kind wurde nicht immer beobachtet. Ein fetaler Mittelwert konnte auch bei maximal angestiegener mütterlicher FFS gefunden werden und umgekehrt. Zwei besonders extreme Beispiele seien angegeben:

1. FFS-Konzentration im mütterlichen Cubitalvenenblut : 2,100 mval/l
FFS-Konzentration im Nabelvenenblut : 0,425 mval/l
2. FFS-Konzentration im mütterlichen Cubitalvenenblut : 1,525 mval/l
FFS-Konzentration im Nabelvenenblut : 0,825 mval/l.

Die großen FFS-Konzentrationsunterschiede im mütterlichen und fetalen Blut werden von VAN DUYNE und HAVEL durch eine geringe Permeabilität der Plazenta für die an Albumine gebundenen FFS erklärt, die aber unterschiedliche Ausmaße annehmen kann (19). Die Werte der eigenen Untersuchungen - abgesehen von einigen Ausnahmen - liegen zwar höher als die von VAN DUYNE und HAVEL, aber noch deutlich unter denjenigen, die von WERNER und MÖHLMANN an unserer Klinik für Neugebo-

rene während der ersten Lebenstage angegeben werden (60). Dieser für das Neugeborenenalter relativ niedrige FFS-Gehalt bei Frischgeborenen und sein Anstieg noch am 1. Lebenstag ist am ehesten dadurch zu erklären, daß bei Feten am Ende der Schwangerschaft die Energiegewinnung fast ausschließlich aus Kohlenhydraten erfolgt. Der bei Frischgeborenen annähernd um 1 liegende Energiequotient sinkt schon während der ersten Lebensstunden ab (45), und parallel hierzu kommt es zu einem Anstieg der FFS. Auf eine absolute FFS-Vermehrung im mütterlichen Serum während der Entbindung wird von VAN DUYNE und HAVEL nicht hingewiesen. Anhand ihrer gefundenen Mittelwerte ($0,900 \text{ mval/l} = \text{Cubitalvene}$, $0,270 \text{ mval/l} = \text{Umbilicalvene}$) betonen sie nur das große Konzentrationsgefälle der FFS bei Mutter und Kind.

Durch die von uns beobachtete FFS-Erhöhung während der Geburt ergab sich die Frage, zu welchem Zeitpunkt sie erfolgt und wie lange sie anhält. Wir kontrollierten deshalb die mütterlichen FFS-Werte teilweise auch schon vor Einsetzen der Geburt, während der Entbindung und innerhalb der ersten 10 Stunden danach. Es zeigte sich, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle der FFS-Spiegel auch schon vor der Geburt erhöht war, mit Zunahme der Wehen weiter anstieg und nach der Entbindung wieder absank. Die einzelnen kontrollierten Fälle sind in Tabelle 5 zusammengefaßt. Drei besonders interessante Verlaufsformen sind graphisch dargestellt (Fall 4, 9, 10 der Tabelle).

Tabelle 5: FFS-Konzentration vor, während und nach der Entbindung

Pat.	FFS - Serumkonzentration (mval/l)		
	vor der Entbindung	während der Entbindung	nach der Entbindung
1. I. T. 26 J.	168 Std. : 1,050 3 " : 1,150	1,550	10 Std. : 0,850
2. E. M. 29 J.	77 " : 0,950 3 " : 1,375	1,425	3 " : 1,350
3. E. K. 32 J.	40 " : 0,775 2 " : 1,075	1,550	11 " : 0,600
4. M. O. 23 J.	11 " : 1,450	1,850	9 " : 0,775
5. H. M. 17 J.	11 " : 1,025	1,250	4 " : 0,650
6. A. M. 28 J.	10 " : 0,675	1,825	8 " : 0,550
7. B. J. 24 J.	7 " : 1,475	1,800	3 " : 1,500
8. B. S. 20 J.	7 " : 0,975	1,550	4 " : 1,125
9. Ch. K. 26 J.	4 " : 1,075	1,375	4 " : 0,925
10. Ch. K. 21 J.	2 " : 0,925	1,200	9 " : 0,750
11. I. Sch. 24 J.	7 " : 0,775	1,225	
12. U. H. 21 J.	5 " : 1,175	1,650	
13. G. M. 25 J.	5 " : 1,050	1,350	
14. K. R. 23 J.	4 " : 1,050	2,150	
15. E. L. 31 J.		1,400	10 Std. : 0,650
16. I. J. 23 J.		1,500	9 " : 0,825
17. H. H. 21 J.		1,450	9 " : 0,675
18. B. F. 22 J.		1,600	9 " : 0,675
19. U. A. 34 J.		1,600	8 " : 0,700
20. G. H. 24 J.		1,675	8 " : 0,550
21. B. G. 26 J.		1,525	7 " : 0,800
22. B. A. 22 J.		1,700	7 " : 0,575
23. W. K. 30 J.		1,450	6 " : 0,750

Abbildung 5: Graphische Darstellung dreier Verlaufsformen
(Fall 4, 9 und 10 der Tabelle) siehe Seite 30 .

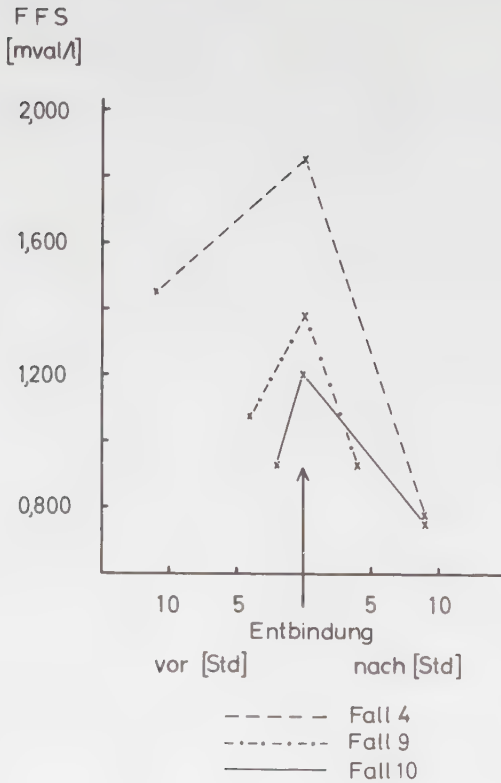


Abbildung 5 : Graphische Darstellung dreier Verlaufsförmungen (Fall 4, 9 und 10 der Tabelle 5)

Der besonders starke Konzentrationsanstieg während der Entbindung im Fall 14 dürfte auf eine leichte Hyperthyreose zurückzuführen sein. Schon DOLE hat auf die FFS-Erhöhung bei Schilddrüsenüberfunktion hingewiesen (14). In 6 Fällen kontrollierten wir den FFS-Serumspiegel im Wochenbett nach Laktationsbeginn zwischen dem 3. und 5. Tag.

Die gefundenen Werte lagen im Bereich der Norm (0,500 bis 0,800 mval/l).

Etwa gleichzeitig und unabhängig von unseren Untersuchungen bestimmte BURT (9) den FFS-Serumspiegel in der Schwangerschaft, kurz vor, während und nach der Entbindung sowie in 3 Fällen auch im Nabelvenenblut. Seine Ergebnisse stimmen mit den unseren im wesentlichen überein. BURT beobachtete während der letzten 4 Schwangerschaftswochen einen bedeutenden, individuell jedoch verschiedenen FFS-Anstieg bei der Mehrzahl seiner Patientinnen. Der von ihm gefundene Mittelwert betrug etwa 1,250 mval/l. Nach der Entbindung waren die Werte innerhalb von zwei Tagen wieder normal. Eine weitere Übereinstimmung besteht bei den beschriebenen mütterlich-fetalen FFS-Differenzen. Von BURT wird ein FFS-Verhältnis von 2,5 : 1 angegeben, wir errechneten bei unseren Fällen einen Quotienten von ungefähr 3,0 : 1.

Die erhöhten FFS-Konzentrationen vor und während der Entbindung werden von BURT auf einen veränderten Kohlenhydratstoffwechsel zurückgeführt. Nach seinen früheren Untersuchungen soll die periphere Utilisation von Glukose und Fruktose während der Schwangerschaft herabgesetzt sein (7,8), wahrscheinlich infolge eines metabolischen Blockes im Hexokinasebereich. Die FFS-Vermehrung deutet er als einen Sekundäreffekt zu dem während der Schwangerschaft veränderten Kohlenhydratstoffwechsel (9). Abgesehen davon, daß diabetogene Schwangerschaftsveränderungen durchaus bekannt sind, müssen noch andere Ursachen für das Ansteigen der FFS in Erwägung gezogen werden. So könnte auch eine vorübergehende Leberinsuffizienz infolge erhöhter Stoffwechselbelastung und endokriner Umstellung des mütterlichen Organismus die FFS-Erhöhung zur Folge haben. Auf die Beziehungen zwischen Leberstoffwechsel und FFS-Gehalt im Serum wurde schon ausführlich eingegangen.

Im Rahmen unserer Untersuchungen wurden die FFS nicht während der letzten Schwangerschaftswochen, sondern nur wenige Tage bzw. Stunden vor der Entbindung kontrolliert. Die gefundenen Werte lagen alle über

der Norm, wenn auch nicht in dem Maße, wie von BURT angegeben. Bemerkenswert war aber vor allem der regelmäßige und deutliche Anstieg innerhalb der letzten Stunden bis zur Geburt des Kindes, auf den BURT nicht besonders hinweist.

Erklärt werden kann dies einmal durch den psychischen Erregungszustand während der Geburtsperiode. Über den Sympathikus kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin, die durch Aktivierung der lipolytischen Fermente den FFS-Spiegel zu erhöhen vermögen (31, 42, 49). In diesem Zusammenhang sei auf Untersuchungen von BOGDONOFF und Mitarb. (5) sowie von CARDON und GORDON (11) verwiesen, die einen FFS-Anstieg im Stadium psychonervöser Erregung feststellten. Andererseits muß aber auch berücksichtigt werden, daß es durch die physische Anstrengung und die starke Wehentätigkeit des Uterus zu einem gesteigerten Energiebedarf kommt.

Verschiedene Autoren haben experimentell die Abhängigkeit von FFS-Konzentration und körperlicher Arbeit untersucht. Sie kamen dabei zu unterschiedlichen Ergebnissen :

Sowohl CARLSON mit PERNOW (12) als auch FRIEDBERG und Mitarb. (23) fanden absinkende FFS-Konzentrationen bei ihren Versuchspersonen während kurzfristiger Bewegungsübungen (ca. 15 Minuten). Nach Beendigung der Muskelarbeit stiegen die FFS wieder an.

BASU und Mitarb. (3) bestimmten die FFS-Konzentration bei einstündiger mäßiger Arbeit. Sie bemerkten während der Versuchsdauer einen gleichmäßigen FFS-Anstieg, der schließlich fast das Doppelte der Ausgangskonzentration erreichte (durchschnittlicher FFS-Anstieg von 0,76 mval/l auf 1,44 mval/l). Nur bei 4 der 10 gesunden Versuchspersonen ließ sich nach 15 Minuten ein FFS-Abfall feststellen, dem aber im weiteren Versuchsverlauf ebenfalls ein gleichmäßiger FFS-Anstieg folgte. Ähnliche Ergebnisse fand auch MÖHLMANN bei Kindern (39).

BASU und Mitarb. erklären ihre Untersuchungsergebnisse folgendermaßen: Die Muskeln entziehen im Bedarfsfall dem Plasma leicht FFS zwecks Energiegewinnung. Es kommt so zu einer vermehrten FFS-Freisetzung aus dem Fettgewebe, die schließlich überschießend wird und einen FFS-Konzentrationsanstieg bedingt. Diese Überlegung erklärt auch den vorübergehenden Konzentrationsabfall kurz nach Bewegungsbeginn. Er entsteht wahrscheinlich dadurch, daß die FFS vermehrt dem Plasma entzogen werden, das Fettgewebe aber erst nach einer gewissen Anlaufzeit für den nötigen Nachschub zu sorgen vermag.

Während der Geburt kommt es infolge der allgemeinen körperlichen Anstrengungen und speziell der Uteruskontraktionen zu einem erhöhten Energiebedarf, den der Organismus durch eine vermehrte Freisetzung der FFS zu decken versucht. Die angestiegene FFS-Konzentration zur Zeit der Entbindung entspricht dann der FFS-Erhöhung bei allgemeiner körperlicher Arbeit.

III. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Es wird über Untersuchungen des FFS-Gehaltes im Serum bei stoffwechselgesunden Kindern und verschiedenen Erkrankungen im Kindesalter, bei Frauen vor, während und nach der Entbindung sowie bei Frischgeborenen berichtet.

Bei stoffwechselgesunden Kindern liegen die FFS-Nüchternwerte im Serum wie auch bei Erwachsenen zwischen 0,500 und 0,800 mval/l. Die FFS-Konzentration ist in der Regel erhöht bei Adipositas und Diabetes mellitus infolge vermehrter Freisetzung aus dem Fettgewebe. Der FFS-Anstieg bei Dyspepsie und Dystrophie wird durch Hunger oder durch sekundäre Leberschädigung erklärt. Auch bei Hepatitis epidemica, bei der wir regelmäßig stark erhöhte FFS-Werte im Serum nachwiesen, und bei einer Beobachtung von Arzneimittelvergiftung ist vermutlich eine

mangelhafte Fettsäureoxydation infolge Leberinsuffizienz Ursache der FFS-Vermehrung. Die Höhe der FFS-Konzentration bei Hepatitis verhält sich annähernd parallel zur Aktivität der Serum-Transaminasen und läßt die FFS-Bestimmung als ebenfalls geeignet für die Hepatitis-Frühdagnostik erscheinen.

Bei Schwangeren sind die FFS-Werte in den letzten Stunden vor der Entbindung erhöht, steigen weiter an und erreichen mit der Geburt ihr Maximum. Innerhalb von 10 Stunden post partum sind sie wieder zur Norm abgesunken. Im Nabelschnurblut liegt die FFS-Konzentration noch unter den von uns ermittelten Normalwerten für Kinder und wesentlich unter dem Wert der Mutter während der Entbindung, so daß sich eine erhebliche Differenz zwischen mütterlichem und kindlichem FFS-Gehalt im Serum ergibt. Ein diaplazentarer Übergang von FFS ist anscheinend nur in geringem Maße möglich. Die Maximalwerte bei der Mutter sind vermutlich durch psychisch bedingte vermehrte Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin sowie durch verstärkte physische Anstrengung zu erklären.

LITERATURNACHWEIS

=====

1. ANFINSEN, C.B.: Fed.Proc. 15, 894 (1956)
2. BALLY, P. u. Mitarb.: Helv. Med. Acta 26, 691 (1959)
3. BASU, A. u. Mitarb.: Quart. J. Exper. Physiol. 45, 312 (1960)
4. BETKE, K.: Mschr. Kinderheilk. 108, 291 (1960)
5. BOGDONOFF, M. D. u. Mitarb.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 100, 503 (1959)
6. BRAGDON, J. H. u. GORDON, R. S.: J. Clin. Invest. 37, 574 (1958)
7. BURT, R. L.: Obst. Gynec. 4, 58 (1954)
8. BURT, R. L.: Obst. Gynec. 11, 372 (1958)
9. BURT, R. L.: Obst. Gynec. 15, 460 (1960)
10. BUTTERFIELD, W. J. H. u. SCHLESS, G.: Diabetes 8, 450 (1959)
11. CARDON, P. V. u. GORDON, R. S.: J. Psychosom. Res. 4, 5 (1959)
12. CARLSON, L. A. u. PERNOW, B.: J. Lab. Clin. Med. 53, 833 (1959)
13. DAVIS, B. D.: Arch. Biochem. 15, 351 (1947)
14. DOLE, V. P.: J. Clin. Invest. 35, 150 (1956)
15. DOLE, V. P. u. Mitarb.: J. Clin. Invest. 36, 884 (1957)
16. DOLE, V. P. u. Mitarb.: Diabetes 7, 189 (1958)
17. DOLE, V. P. in: Chemistry of Lipids as Related to Atherosclerosis, Springfield, Ill. 189 (1958)
Herausgeber: Page, I. H.
18. DREILING, D. A. u. BIERMAN, E. L.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 95, 496 (1957)
19. VAN DUYNE, C. M. u. HAVEL, R. J.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 102, 599 (1959)
20. FINE, M. B. u. WILLIAMS, R. H.: Am. J. Physiol. 199, 403 (1960)
21. FREDERICKSON, D. S. u. Mitarb.: J. Clin. Invest. 37, 1333 (1958)
22. FREDERICKSON, D. S. u. GORDON, R. S.: J. Clin. Invest. 37, 1504 (1958)

23. FRIEDBERG, S. J. u. Mitarb.: J. Clin. Invest. 39, 215 (1960)
24. GOODMAN, D. S.: J. Am. Chem. Soc. 80, 3892 (1958)
25. GOODMAN, D. S. u. GORDON, R. S.: Am. J. Clin. Nutr. 6, 669 (1958)
26. GOODMAN, D. S.: J. Clin. Invest. 37, 1729 (1958)
27. GOODMAN, H. M. u. KNOBIL, E.: Endocrinology 65, 451 (1959)
28. GORDON, R. S. u. Mitarb.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 84, 168 (1953)
29. GORDON, R. S. u. CHERKES, A.: J. Clin. Invest. 35, 206 (1956)
30. GORDON, R. S.: J. Clin. Invest. 36, 810 (1957)
31. GORDON, R. S. u. CHERKES, A.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 97, 150 (1958)
32. GROSSMAN, M. I. u. Mitarb.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 87, 312 (1954)*
33. HAVEL, R. J. u. FREDERICKSON, D. S.: J. Clin. Invest. 35, 1025 (1956)
34. Kommission f. klin. Chemie in d. Deutschen Gesellschaft f. Physiol. Chemie: Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 327, 2 (1961)
35. KORN, E. D.: J. Biol. Chem. 215, 1 und 15 (1955)
36. LAURELL, S.: Acta Physiol. Scand. 41, 158 (1957)
37. McCALLA, C. u. Mitarb.: Arch. Biochem. 71, 346 (1957)
38. McELROY, W. T. u. Mitarb.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 104, 20 (1960)
39. MÖHLMANN, E.: Berliner Medizin 13, 61 und 96 (1962)
40. MORRIS, B. u. FRENCH, J. E.: Quart. J. Exper. Physiol. 43, 180 (1958)
41. RABEN, M. S. u. HOLLENBERG, C. H.: J. Clin. Invest. 38, 484 (1959)
42. RESHEF, L. u. SHAPIRO, B.: Metabolism 9, 551 (1960)
43. ROBINSON, D. S. u. FRENCH, J. E.: Quart. J. Exper. Physiol. 38, 233 (1953)
44. ROHEIM, P. S. u. SPITZER, J. J.: Am. J. Physiol. 195, 288 (1958)

45. SCHADOW, H.: Jahrb.Kinderheilk. 136, 1 (1932)
46. SCHRADE, W. u. Münch.med.Wschr. 101, 2062 (1959)
Mitarb.:
47. SCHRADE, W. u. Klin.Wschr. 38, 707 (1960)
Mitarb.:
48. SCHRADE, W. u. Dtsch.med.Wschr. 86, 781 (1961)
Mitarb.:
49. SCHOTZ, M.C. u. Proc.Soc.Exper.Biol.Med.
PAGE, I.H.: 101, 624 (1959)
50. SELDEN, G.L. u. Proc.Soc.Exper.Biol.Med.
WESTPHAL, U.: 89, 159 (1955)
51. SHAFRIR, E.: J.Clin.Invest. 37, 1775 (1958)
52. SHORE, B. u. Mitarb.: Proc.Soc.Exper.Biol.Med.
83, 216 (1953)
53. SPITZER, J.J. u. Am.J.Physiol. 199, 876 (1960)
McELROY, W.T.:
54. SPITZER, J.J. u. Proc.Soc.Exper.Biol.Med.
MILLER, H.L.: 92, 124 (1956)
55. STORMONT, J.M. u. J.Clin.Invest. 38, 1047 (1959)
MACKIE, J.E.:
56. STORMONT, J.M. u. Proc.Soc.Exper.Biol.Med.
Mitarb.: 106, 642 (1961)
57. STUHLFAUTH, K. u. Klin.Wschr. 37, 1162 (1959)
ZÖLLNER, N.:
58. SZENT-GYÖRGYI, A. Biochem.Zeitschr. 146, 226 (1924)
u. TOMINAGA, T.:
59. WAJCHENBERG, B.L. Lancet I, 7136, 1218 (1960)
u. Mitarb.:
60. WERNER, E. u. Klin.Wschr. (im Druck)
MÖHLMANN, E.:
61. WERNER, E. u. Arch.Kinderheilk. (im Druck)
STRAEHLER, F.:
62. WILGRAM, G.F. u. Diabetes 8, 205 (1959)
Mitarb.:

Herrn Prof. Dr. med. E. WERNER möchte ich aufrichtig danken für die Themastellung dieser Arbeit sowie für seine ständige Bereitschaft, mich mit Rat und Tat zu unterstützen.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med., Dr. h. c. F. v. MIKULICZ-RADECKI, der meine Untersuchungen an der I. Frauenklinik der Freien Universität Berlin freundlicherweise ermöglichte.

LEBENS LAUF

=====

Am 8. November 1934 wurde ich in Gotha als Sohn des Versicherungsangestellten Willy Schellhas und seiner Ehefrau Hanna, geb. Hamberger geboren.

Mein Vater fiel im Krieg, als ich 9 Jahre alt war.

Nach 8-jährigem Besuch der Reyerschule in Gotha wurde ich auf die Arnoldi-Schule (Oberschule für Jungen und Mädchen) umgeschult und bestand hier im Juni 1953 die Reifeprüfung.

Da mein Antrag auf Zulassung zum Medizinstudium in der SBZ auch nach einer Tätigkeit als Hilfspfleger im Gothaer Krankenhaus abgelehnt wurde, ging ich 1954 nach Westberlin. Einen Sonderlehrgang für Ostabiturienten am Wilmersdorfer Goethe - Gymnasium beendete ich im September 1955 mit der Ergänzungsprüfung zum Ostabitur.

Im November 1955 begann ich mein Medizinstudium an der Freien Universität Berlin, die ärztliche Vorprüfung bestand ich im August 1958.

Auch die klinischen Semester absolvierte ich an der Freien Universität. Die Semesterferien benutzte ich dazu, um mir durch Famulaturen im Bundesgebiet (Saarland, Württemberg) und im Ausland (Finnland, Jugoslawien) eine möglichst vielseitige Ausbildung zu verschaffen.

Im April 1962 bestand ich in Berlin die ärztliche Prüfung mit dem Gesamturteil "gut".

Seit dem 1. 6. 1962 bin ich als Medizinalassistent an der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der FU Berlin tätig.

VEREINIGTE KÖNIGREICH

1871-1872

Die Vereinigten Könige von Großbritannien und Irland, im Jahr 1871-1872, haben die folgenden Gesetze erlassen:

1871-1872

Die Vereinigten Könige von Großbritannien und Irland, im Jahr 1871-1872, haben die folgenden Gesetze erlassen:

Die Vereinigten Könige von Großbritannien und Irland, im Jahr 1871-1872, haben die folgenden Gesetze erlassen:

Die Vereinigten Könige von Großbritannien und Irland, im Jahr 1871-1872, haben die folgenden Gesetze erlassen:

Die Vereinigten Könige von Großbritannien und Irland, im Jahr 1871-1872, haben die folgenden Gesetze erlassen:

Die Vereinigten Könige von Großbritannien und Irland, im Jahr 1871-1872, haben die folgenden Gesetze erlassen:

Die Vereinigten Könige von Großbritannien und Irland, im Jahr 1871-1872, haben die folgenden Gesetze erlassen:

Die Vereinigten Könige von Großbritannien und Irland, im Jahr 1871-1872, haben die folgenden Gesetze erlassen:

Die Vereinigten Könige von Großbritannien und Irland, im Jahr 1871-1872, haben die folgenden Gesetze erlassen:

